

COMMENT JE TRAITE...

LE MÉSOTHÉLIOME PLEURAL MALIN EN 2019

PELLEGRINI I (1), SIBILLE A (2), PAULUS A (2), VAILLANT F (1), RADERMECKER MA (3), CORHAY JL (4), LOUIS R (5), DUYSINX B (3)

RÉSUMÉ : Le mésothéliome pleural malin est une tumeur rare, issue des cellules mésothéliales de la plèvre et liée à un contact avec l'amiante. Au moment du diagnostic, la maladie est souvent de stade avancé et est prise en charge par un traitement systémique palliatif. Un traitement radical est réservé pour de rares cas très sélectionnés, au sein de centres experts et ce, sans qu'aucun schéma de prise en charge ne soit validé. La radiothérapie seule est essentiellement utilisée à titre palliatif. Le traitement systémique de référence consiste en une chimiothérapie à base de cisplatine et pemetrexed permettant une survie globale de 12 mois. L'ajout à la chimiothérapie d'une thérapie ciblée anti-angiogénique, le bévécizumab, a permis une amélioration significative de la survie. A ce jour, il n'y a pas de traitement de 2^{ème} ligne validé et il est donc recommandé d'inclure les patients dans des études cliniques. Actuellement, de multiples études évaluent des thérapies ciblées, des immunothérapies et des traitements intrapleuraux peropératoires.

MOTS-CLÉS : Chimiothérapie - Chirurgie - Immunothérapie - Mésothéliome - Radiothérapie

How I MANAGE... MALIGNANT PLEURAL MESOTHELIOMA IN 2019

SUMMARY : Malignant pleural mesothelioma is a rare disease originating from mesothelial cells of the pleura and is related to asbestos exposure. The tumor is generally extended at the time of diagnosis and the treatment consists of a systemic palliative therapy. Radical approach is limited to very selected patients and is performed in expert centers but without validated schema. Radiotherapy alone is mainly used in palliative intent. Platinum-based chemotherapy in association with pemetrexed is the front-line standard of care and provides a 12-month overall survival. The addition of bevacizumab, an antiangiogenic drug, shows an improvement in median survival. To date, there is no second-line treatment approved for this disease and therefore inclusion in trials is recommended. Currently, various studies are investigating target therapy, immunotherapy and intrapleural perioperative treatment.

KEYWORDS : Chemotherapy - Immunotherapy - Mesothelioma - Radiotherapy - Surgery

INTRODUCTION

Le mésothéliome pleural malin (MPM) est une tumeur agressive et rare. Il est lié au contact professionnel ou environnemental à l'amiante, avec un temps de latence entre l'exposition et la survenue de la maladie variant de 20 à 50 ans (1). L'incidence est croissante dans le monde et est fonction du moment de l'interdiction de l'utilisation industrielle de l'amiante. Le pic d'incidence attendu en France et en Belgique est en 2020. L'incidence annuelle moyenne est de 2,5 cas par 100.000 habitants en Belgique (2). Le nombre de décès attendus liés à cette pathologie est considérable et estimé à 250.000 en Europe de l'ouest entre 1995 et 2029 (3).

La thoracoscopie est l'examen diagnostique de choix car elle permet la réalisation de larges biopsies permettant une analyse histologique détaillée et, si nécessaire, dans le même temps, une symphyse pleurale. L'analyse des biopsies montrera une tumeur avec croissance diffuse des cellules mésothéliales à la surface

pleurale. La positivité en immunohistochimie pour la calrétinine et la cytokératine 5/6 évoque préférentiellement un mésothéliome. En outre, de nouveaux marqueurs performants (perte d'expression de BAP-1 (IHC) et délétion de p16 (FISH)) permettent de différencier plus aisément un MPM d'une simple hyperplasie mésothéliale atypique (4). Plusieurs types (épithélioïdes, biphasiques, sarcomatoïdes) et sous-types de MPM ont été précisés dans la dernière classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) de 2015 avec un impact sur le pronostic (5). La stadification est basée sur le système TNM.

Dans cette revue, nous décrivons les différentes options thérapeutiques actuellement à notre disposition dans la prise en charge multimodale du MPM.

CHIRURGIE

Dans la grande majorité des cas, le MPM se présente avec une atteinte diffuse et est donc une maladie incurable. La chirurgie du mésothéliome peut s'effectuer dans plusieurs optiques : contrôler les symptômes en évitant la récurrence de l'épanchement pleural; permettre un staging adéquat; effectuer une cytoréduction tumorale maximale ou permettre des modalités thérapeutiques intra-pleurales.

(1) Chef de clinique associé, (2) Chef de clinique, (4) Professeur de clinique, (5) Chef de Service, Service de Pneumologie, CHU Liège, Belgique.
(3) Professeur Anatomie ULiège, Service de Chirurgie cardiovasculaire, CHU Liège, Belgique.

Plusieurs approches chirurgicales ont été définies (6) :

- *La pleuro-pneumonectomie extra-pleurale (EPP) élargie* : résection en un bloc du poumon, de la plèvre viscérale et pariétale, du péricarde fibreux et du diaphragme, avec, pour but, une résection macroscopiquement complète (R1) (1) ou, si possible, complète (R0);

- *La pleurectomie-décortication (P/D)* : exérèse de l'entièreté de la plèvre en laissant en place le poumon. En cas d'atteinte du péricarde ou du diaphragme, l'exérèse est possible (= extended pleurectomy/décortication, eP/D). Le but est une résection macroscopiquement complète, mais il n'y a pas de résection complète microscopique possible (R1);

- *La pleurectomie partielle (PP)* : réalisée en VATS («Video-Assisted Thoracoscopic Surgery»), «debulking» (réduire la masse tumorale), sans résection macroscopiquement complète (R2).

Seuls quelques cas sélectionnés de stade localisé avec sous-type histologique épithélioïde, chez de jeunes patients en bon état général, peuvent bénéficier d'une prise en charge chirurgicale. Les premières séries de cas concernant l'EPP ont rapporté des résultats encourageants avec une survie globale (SG) de 20 mois, mais au prix d'une morbi-mortalité élevée (7). Néanmoins, une petite étude randomisée (essai MARS) évaluant l'EPP au sein d'un traitement multimodal *versus* une prise en charge non chirurgicale a montré une SG inférieure dans le groupe EPP (8). Les auteurs ont conclu à un intérêt trop faible de la chirurgie élargie dans la prise en charge du MPM. Ainsi, le taux de survie à 1 an était de 52 % *versus* 73 %, la médiane de survie de 14,4 mois contre 19,5 mois et avec 12 % de mortalité péri-opératoire (8). De plus, plusieurs méta-analyses et analyses rétrospectives sur registres américains ont conclu à une SG meilleure après P/D qu'après EPP et ce, avec moins de complications et une mortalité péri-opératoire plus faible (2, 9 % *versus* 6,8 %) (9). L'EPP a donc progressivement été délaissée au profit d'une chirurgie d'épargne pulmonaire (P/D). Étant donné la nature diffuse du MPM, une chirurgie seule ne peut être curative. La prise en charge est multimodale, associée à la chimiothérapie et la radiothérapie, mais aucune stratégie thérapeutique n'est actuellement validée. Il est recommandé de réaliser cette prise en charge au sein de centres experts et dans des études cliniques (10). Par ailleurs, l'étude randomisée MARS2 est en cours de recrutement et a pour but d'évaluer l'intérêt de la chirurgie par P/D par rapport à une chimiothérapie seule.

La chirurgie par VATS à titre de «debulking» (pleurectomie partielle, PP) pour contrôle de la maladie a été évaluée contre une pleurodèse par talc dans l'étude Meso-VATS et n'a pas montré d'amélioration de survie (52 *versus* 57 %), davantage de complications et une qualité de vie plus faible (11). La pleurodèse par talc est donc recommandée et la PP n'est utilisée qu'en cas de poumon engagé.

RADIOTHÉRAPIE

Le MPM est radiosensible, mais son caractère diffus, ajouté à la problématique inhérente liée à l'irradiation des organes avoisinants, limite le recours à ce traitement en pratique clinique. Différentes techniques dont l'IMRT (Intensity-Modulated Radiation Therapy) ont été utilisées ces dernières années afin d'obtenir une distribution de doses plus conformes (7). La radiothérapie est essentiellement utilisée à visée palliative et à titre antalgique, rarement à titre décompressive en cas d'atteinte médiastinale.

L'irradiation préventive des orifices de ponctions a largement été utilisée, mais reste aujourd'hui l'objet d'un débat dans la littérature. Une première étude historique a montré une réduction du risque de métastases de perméation après irradiation, bénéfice non retrouvé lors de deux études randomisées (essais SMART et PIT) (12, 13). Néanmoins, certains auteurs considèrent ces études biaisées (objectif primaire irréaliste, nombreuses déviations au protocole, etc.), ce qui expliquerait leurs résultats négatifs (14). Ainsi, cette option reste validée en France.

Enfin, la radiothérapie peut être utilisée au sein du traitement trimodal afin de diminuer le risque de récurrence locale. Son apport a été démontré dans des études rétrospectives et généralement non randomisées. La dose utilisée était de 50 à 60 Gy. La radiothérapie constitue un facteur prédictif indépendant pour la survie des patients opérés de façon radicale (15). La survie médiane dans la population en intention de traiter, soit tous les patients ayant débuté la chimiothérapie néo-adjuvante, est de 14 à 20 mois. Néanmoins, seuls 40-60 % des patients pouvaient bénéficier de l'ensemble du plan de traitement. Ainsi, la SG dans la population ayant bénéficié des trois modalités de traitement varie de 15 à 40 mois (16). On retient une toxicité non négligeable avec risque de pneumopathie radique, allant de 0 à 13 % (15), d'empyème et de fistules broncho-pleurales. L'utilisation de l'IMRT après une chirurgie d'épargne pulmo-

naire semble mieux tolérée avec un taux de pneumopathie post-radique de grade 3 de 7 % dans l'étude prospective IMPRINT (15).

Une approche alternative avec une radiothérapie hypofractionnée à hautes doses (5x5 Gy) en induction avant chirurgie par EPP (concept SMART) a également été proposée, avec une médiane de survie encourageante de 36 mois (17).

TRAITEMENTS INTRA-PLEURAUX

L'administration intra-pleurale de chimiothérapie offre, pour des effets secondaires systémiques réduits, l'avantage de concentrations locales élevées de cytostatiques, malheureusement avec une pénétration tissulaire limitée. Elle n'apparaît logique qu'après une chirurgie de cytoréduction. Cette administration intra-pleurale en condition d'hyperthermie pourrait accroître l'efficacité et la pénétrance de la chimiothérapie. Le bénéfice potentiel de cette option nécessite encore d'être confirmé, notamment parce qu'elle ne semble pas suffisante pour réduire le risque de récurrence locale. La photochimiothérapie est basée sur l'illumination de la cavité pleurale par un laser après administration d'un photosensibilisant (photofrin,...) pour obtenir la lyse des cellules tumorales. L'intérêt de cette technique doit encore être évalué. L'administration intra-pleurale d'interféron gamma ou d'interleukine 2, des co-facteurs immunitaires, a montré des réponses tumorales objectives dont l'impact sur la survie reste cependant difficile à préciser (18).

CHIMIOTHÉRAPIE

Le traitement standard de première ligne est la chimiothérapie à base de cisplatine et pemetrexed (Alimta®) administrés durant 6 cycles (10). Ce doublet de chimiothérapie a montré une amélioration significative par rapport à une mono-chimiothérapie par cisplatine avec une survie sans progression (SSP) de 5,7 *versus* 3,9 mois, une SG de 12,1 *versus* 9,3 mois et un taux de réponse de 41 % *versus* 16 % (19).

Le carboplatine à la place du cisplatine est une option valable, avec un taux de contrôle tumoral (réponse objective et maladie stable), des SG et SSP identiques mais avec, cependant, un taux de réponse supérieur avec le cisplatine (20).

Lors de la progression tumorale, les options thérapeutiques sont limitées. Vu la faible effi-

cacité et le manque de données, il est recommandé d'inclure les patients dans des essais cliniques (10).

Un anti-folate (pemetrexed - Alimta® - ou raltitrexed) peut être réintroduit, en particulier pour des tumeurs chimio-sensibles avec une pause thérapeutique supérieure à 3-6 mois (7). Une petite étude rétrospective évaluant la reprise du pemetrexed chez des patients préalablement traités avec cette molécule et progressant au-delà de 3 mois a permis un taux de réponse de 19 %, un taux de contrôle de 48 % et une SG à partir du début du traitement de 2^{ème} ligne de 10,5 mois (21).

Plusieurs autres schémas ont été évalués avec des taux de réponse variables allant de 0 à 20 % (oxaliplatine + gemcitabine, vinorelbine, gemcitabine,...) (22, 23).

THÉRAPIES CIBLÉES

Les cellules mésothéliales surexpriment les récepteurs du Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), facteur de croissance ayant un rôle dans l'angiogenèse tumorale. Cibler cette voie de signalisation a prouvé son efficacité dans plusieurs cancers et semble donc être une cible thérapeutique intéressante. L'utilisation du bévécizumab (Avastin®), un anticorps monoclonal anti-VEGF, a été évaluée par l'IFCT (Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique) dans un essai clinique de phase 3 (étude MAPS). Celui-ci a randomisé 448 patients entre bévécizumab 15 mg/kg + chimiothérapie (pemetrexed – cisplatine) *versus* placebo + chimiothérapie (24). L'étude s'est révélée positive avec une SG majorée (19 *versus* 16 mois) et une SSP améliorée (9,6 *versus* 7,5 mois; HR = 0,61; p < 0,0001) en faveur du bras associant le bévécizumab à la chimiothérapie. La toxicité était faiblement augmentée (toxicité grade 3-4 de 71 % *versus* 62 %) et la qualité de vie similaire, ceci au prix de critères d'exclusion très stricts. Cela semble avoir eu pour conséquence une hypersélection des patients, pouvant expliquer la SG plus longue dans le bras contrôle (16 mois) en comparaison aux autres études dans le MPM (≈ 12 mois). Le taux de VEGF sérique apparaît comme étant un facteur pronostique, avec une SG diminuée en cas de taux élevé. Cependant, ce taux n'était pas prédictif de la réponse au traitement.

Le triplet cisplatine – pemetrexed – bévécizumab est donc considéré comme un standard de traitement dans le MPM par plusieurs guidelines internationaux dont ceux du NCCN (Natio-

nal Comprehensive Cancer Network) en 2019. Néanmoins, le bévécizumab n'est actuellement pas remboursé en Belgique dans cette indication.

IMMUNOTHÉRAPIE

L'immunothérapie vise à rétablir la réponse immunitaire contre les cellules cancéreuses. Elle a permis des avancées majeures de la prise en charge de plusieurs cancers, en particulier

les traitements ciblant des inhibiteurs de points de contrôle immunitaires tels que le Programmed cell Death 1 (PD-1) ou son ligand (PD-L1) ainsi que le Cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 (CTLA-4). Or, dans le MPM, il existe un statut inflammatoire ainsi qu'une immuno-suppression locale vis-à-vis des cellules tumorales. Par ailleurs, il existe une expression de PD-L1 dans 20 à 70 % des cas de MPM (25). Ces éléments suggèrent un intérêt potentiel de l'immunothérapie dans cette néoplasie malgré

Tableau I. Etudes cliniques sur l'immunothérapie dans le mésothéliome pleural malin.

Etude	Molécules	Cible	Phase	Schéma	Patient	TR (%)	TC (%)	Durée réponse (mois)	SSP (mois)	SG (mois)	Taux de survie à 1 an (%)	Effets 2° grade 3-4
MONOTHÉRAPIE												
MESOT-TREM-2012 (29)	trémélimumab	CTLA-4	2	2L	29	3	31	12,4	6,2	10,7	48	14
DETERMINE (26)	trémélimumab	CTLA-4	2b	≥ 2L vs placebo	571	4,5	37,7	4,8	2,8	7,7 (négatif)	-	65
NivoMes (30) NKI, Amsterdam Quispel-Janssen	nivolumab	PD-1	2	2L	34	24*	47* 39	7	2,6	11,8	50	26
MERIT	nivolumab	PD-1	2	2L	34	29,4	67,6	-	6,1	NR (10 mois de suivi)	-	20,6
IFCT 1501 MAPS-2 (27) (Bras mono)	nivolumab	PD-1	2	≥ 2L	63	18,5*	40*	7,4	4	11,9	49	14
KEYNOTE 028 (31)	pembrolizumab	PD-1	1b	≥ 2L	25	28	72	12	5,4	18	62,6	20
Chicago (32) A. Desai	pembrolizumab	PD-1	2	≥ 2L	65	19	67	-	4,5	11,5	-	18,6
JAVELIN (33)	avelumab	PD-L1	1	≥ 2L	53	9	56	15,2	4,1	10,7	43,8	9
BITHÉRAPIE												
NIBIT Meso-1 (34)	trémélimumab + durvalumab	CTLA-4 + PD-L1	2	1L (30 %) 2L (70 %)	40	28	65	10,6	5,7	16,6	-	-
INITIATE (35)	nivolumab + ipilimumab	PD-1 + CTLA-4	2	≥ 2L	34	29* 38 à 6 mois	68* 50 à 6 mois	14,3	6,2	NR	64	34
IFCT 1501 MAPS-2 (27) (bras bithérapie)	nivolumab + ipilimumab	PD-1 + CTLA-4	2	≥ 2L	62	2,8*	52*	8,3	5,6	15,9	58	26
ASSOCIATION AVEC CHIMIO												
DREAM (28)	durvalumab	PD-L1	2	1L avec chimio	54	48	-	6,5	6,9	-	-	66

* à 12 semaines
1 ou 2L = 1^{ère} ou 2^{ème} ligne de traitement; TR = taux de réponse; TC = taux de contrôle; SSP = survie sans progression; SG = survie globale; NR = non atteint

une relative faible charge mutationnelle par rapport à d'autres tumeurs solides. Ainsi, plusieurs études de phase 2 ont été menées pour explorer diverses options thérapeutiques en monothérapie, en bithérapie ou en association avec la chimiothérapie (**Tableau I**).

En seconde ligne de traitement en monothérapie, les études de phase 2 utilisant des anti-PD-(L)1 ont montré un taux de contrôle de la maladie de 40 à 70 %, une survie globale de 11 à 18 mois et un taux de survie à 1 an autour des 50 %. Par contre, le trémélimumab, un Ac anti-CTLA-4, utilisé en monothérapie en 2^{ème} ligne de traitement *versus* placebo, n'a pas montré de bénéfice significatif sur la SG (7,7 *versus* 7,3 mois) lors d'une large étude de phase 2b (essai DETERMINE) (26). L'étude non comparative française MAPS-2 a évalué 125 patients traités par nivolumab seul ou en association avec l'ipilimumab, un anticorps anti-CTLA-4. En monothérapie, le nivolumab permet un taux de réponse de 18,5 %, un taux de contrôle de 40 %, une SSP de 4 mois et une médiane de SG de 11,9 mois (27). Dans le bras bithérapie, l'ajout de l'ipilimumab au nivolumab améliorait les résultats avec un taux de réponse à 12 semaines de 27,8 %, un taux de contrôle à 12 semaines de 52 %, une SSP de 5,6 mois et une SG de 15,9 mois. L'expression de PDL1 était associée à une meilleure réponse dans le bras monothérapie, mais pas dans le bras bithérapie. Il n'y avait pas de toxicité inattendue avec un taux d'effets secondaires de grade 3-4 de 14 % dans le bras monothérapie et 26 % dans le bras bithérapie.

En première ligne de traitement, le durvalumab est associé à la chimiothérapie dans une étude de phase 2 Australienne (essai DREAM) (28). Les résultats préliminaires soulignent que l'association a montré suffisamment d'efficacité et de sécurité pour l'évaluer maintenant au sein d'une étude de phase 3. Par ailleurs, l'association nivolumab-ipilimumab est en cours d'évaluation en première ligne de traitement *versus* chimiothérapie dans une large étude de phase 3 (CheckMate 743; NCT02899299).

AUTRES CIBLES THÉRAPEUTIQUES

Les thérapies ciblant la mésothéline ont été largement étudiées. La mésothéline est une glycoprotéine de surface membranaire fortement exprimée dans plusieurs tumeurs solides dont le MPM de type épithélioïde, et qui est peu exprimée par les cellules normales. Elle représente donc une cible thérapeutique potentielle. L'ama-

tumab, un anticorps chimérique IgG1 ciblant la mésothéline, a montré des résultats intéressants en association à la chimiothérapie avec un taux de contrôle de 90 % et une SG de 14,8 mois (36). Malheureusement, une plus large étude de phase 2 a été stoppée prématurément par manque de recrutement. En seconde ligne de traitement, l'anétumab-ravtansine (un ac ciblant la mésothéline couplé à un agent cytotoxique de type anti-tubuline) n'a pas montré de bénéfice en survie en comparaison avec la vinorelbine (37). D'autres thérapies ciblant la mésothéline sont en cours d'investigation, parfois en association avec des inhibiteurs de points de contrôle.

De nombreuses autres cibles thérapeutiques sont également en cours d'évaluation parmi lesquelles des thérapies cellulaires, des oncovirus ou encore des thérapies géniques.

CONCLUSION

Le MPM est une maladie rare, qui nécessite généralement un traitement systémique et pour laquelle il existe, jusqu'à présent, très peu de traitements efficaces validés. L'avancée thérapeutique majeure a été obtenue, en 2003, avec l'ajout du pemetrexed au cisplatine. Depuis lors, très peu d'avancées thérapeutiques ont été réalisées hormis en 2016 où l'ajout d'une thérapie ciblée antiangiogénique à la chimiothérapie, le bévacicumab, a permis une amélioration de la SG, mais ce traitement n'est actuellement pas remboursé en Belgique. Les résultats prometteurs de l'immunothérapie lors d'études de phases 1 et 2 annoncent une potentielle révolution à l'instar de celle observée dans d'autres cancers comme le cancer pulmonaire non à petites cellules. Ainsi, les inhibiteurs de points de contrôle immunologiques sont actuellement testés selon différents schémas en monothérapie en 2^{ème} ligne de traitement, en bithérapie ou en association à la chimiothérapie au travers de nombreuses études. Ainsi, de larges études de phase 3 valideront, peut-être, la place de l'immunothérapie dans l'arsenal thérapeutique du mésothéliome.

BIBLIOGRAPHIE

1. Stahel RA, Weder W, Lievens Y, et al.— Malignant pleural mesothelioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 2010, **21**, 126-128.
2. Stordeur S, Vrijens F, Henau K, et al.— (2014) Organisation des soins pour les adultes avec un cancer rare ou complexe. KCE Reports. https://kce.fgov.be/sites/default/files/atoms/files/KCE_219Bs_cancers_rares_synthese.pdf, dernière consultation le 21 août 2019.

3. Peto J, Decarli A, La Vecchia C, et al.— The European mesothelioma epidemic. *Br J Cancer*, 1999, **79**, 666-672.
4. Churg A, Sheffield BS, Galateau-Salle F.— New markers for separating benign from malignant mesothelial proliferations: Are we there yet? *Arch Pathol Lab Med*, 2016, **140**, 318-321.
5. Galateau-Salle F, Churg A, Roggli V, et al.— The 2015 world health organization classification of tumors of the pleura: Advances since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol*, 2016, **11**, 142-154.
6. Rice D, Rusch V, Pass H, et al.— Recommendations for uniform definitions of surgical techniques for malignant pleural mesothelioma: A consensus report of the International Association for the Study of Lung Cancer International Staging Committee and the International Mesothelioma Interest. *J Thorac Oncol*, 2011, **6**, 1304-1312.
7. Scherpereel A.— Mésothéliomes pleuraux malins. *Rev des Mal Respir Actual*, 2015, **7**, 511-518.
8. Treasure T, Lang-Lazdunski L, Waller D, et al.— Extra-pleural pneumonectomy versus no extra-pleural pneumonectomy for patients with malignant pleural mesothelioma: clinical outcomes of the Mesothelioma and Radical Surgery (MARS) randomised feasibility study. *Lancet Oncol*, 2011, **12**, 763-772.
9. Cao C, Tian D, Park J, et al.— A systematic review and meta-analysis of surgical treatments for malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer*, 2014, **83**, 240-245.
10. Kindler HL, Ismaila N, Armato SG, et al.— Treatment of malignant pleural mesothelioma: American society of clinical oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol*, 2018, **36**, 1343-1373.
11. Rintoul RC, Ritchie AJ, Edwards JG, et al.— Efficacy and cost of video-assisted thoracoscopic partial pleurectomy versus talc pleurodesis in patients with malignant pleural mesothelioma (MesoVATS): An open-label, randomised, controlled trial. *Lancet*, 2014, **384**, 1118-1127.
12. Bayman N, Appel W, Ashcroft L, et al.— Prophylactic irradiation of tracts in patients with malignant pleural mesothelioma: an open-label, multicenter, phase III randomized trial. *J Clin Oncol*, 2019, **37**, 1200-1208.
13. Clive AO, Taylor H, Dobson L, et al.— Prophylactic radiotherapy for the prevention of procedure-tract metastases after surgical and large-bore pleural procedures in malignant pleural mesothelioma (SMART): a multicentre, open-label, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*, 2016, **17**, 1094-1104.
14. Brosseau S, Naltet C, Gounant V, et al.— Irradiation prophylactique des orifices de drainage dans le mésothéliome pleural : un essai de phase 3, «SMART» mais pas trop.... *Rev Mal Respir*, 2016, **33**, 654-657.
15. Perrot M de, Wu L, Wu M, et al.— Radiotherapy for the treatment of malignant pleural mesothelioma. *Lancet Oncol*, 2017, **18**, e532-e542.
16. Cramer G, Simone CB, Busch TM, et al.— Adjuvant, neoadjuvant, and definitive radiation therapy for malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Dis*, 2018, **10**, S2565-S2573.
17. Cho BCJ, Feld R, Leigh N, et al.— A feasibility study evaluating surgery for mesothelioma after radiation therapy: The "SMART" approach for resectable malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol*, 2014, **9**, 397-402.
18. Bertoglio P, Aprile V, Ambrogi MC, et al.— The role of intracavitary therapies in the treatment of malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Dis*, 2018, **10**, S293-S297.
19. Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, et al.— Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol*, 2003, **21**, 2636-2644.
20. Srour SA, Stoner JA.— Pemetrexed in combination with cisplatin versus carboplatin as first-line therapy in patients with advanced-stage malignant pleural mesothelioma (MPM): A systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol*, 2016, **34**, 8554.
21. Ceresoli GL, Zucali PA, De Vincenzo F, et al.— Retreatment with pemetrexed-based chemotherapy in patients with malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer*, 2011, **72**, 73-77.
22. Scherpereel A, Dhalluin X.— Mésothéliome pleural malin: La chimiothérapie est-elle la seule option thérapeutique ? *Rev des Mal Respir Actual*, 2014, **6**, 530-539.
23. Zauderer MG, Kass SL, Woo K, et al.— Vinorelbine and gemcitabine as second- or third-line therapy for malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer*, 2014, **84**, 271-274.
24. Zalcman G, Mazieres J, Margery J, et al.— Bevacizumab for newly diagnosed pleural mesothelioma in the Mesothelioma Avastin Cisplatin Pemetrexed Study (MAPS): A randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet*, 2016, **387**, 1405-1414.
25. Patil NS, Righi L, Koeppen H, et al.— Molecular and histopathological characterization of the tumor immune microenvironment in advanced stage of malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol*, 2018, **13**, 124-133.
26. Maio M, Scherpereel A, Calabrò L, et al.— Tremelimumab as second-line or third-line treatment in relapsed malignant mesothelioma (DETERMINE): a multicentre, international, randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2b trial. *Lancet Oncol*, 2017, **18**, 1261-1273.
27. Scherpereel A, Mazieres J, Greillier L, et al.— Nivolumab or nivolumab plus ipilimumab in patients with relapsed malignant pleural mesothelioma (IFCT-1501 MAPS2): a multicentre, open-label, randomised, non-comparative, phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 2019, **20**, 239-253.
28. Nowak A, Kok P, Lesterhuis W, et al.— OA08.02 DREAM - A phase 2 trial of durvalumab with first line chemotherapy in mesothelioma: final result. *J Thorac Oncol*, 2018, **13**, S338-S339.
29. Calabrò L, Morra A, Fonsatti E, et al.— Tremelimumab for patients with chemotherapy-resistant advanced malignant mesothelioma: An open-label, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 2013, **14**, 1104-1111.
30. Quispel-Janssen J, van der Noort V, de Vries JF, et al.— Programmed death 1 blockade with nivolumab in patients with recurrent malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol*, 2018, **13**, 1569-1576.
31. Alley EW, Lopez J, Santoro A, et al.— Clinical safety and activity of pembrolizumab in patients with malignant pleural mesothelioma (KEYNOTE-028): preliminary results from a non-randomised, open-label, phase 1b trial. *Lancet Oncol*, 2017, **18**, 623-630.
32. Desai A, Karrison T, Rose B, et al.— OA08.03 phase II trial of pembrolizumab (NCT02399371) in previously-treated Malignant Mesothelioma (MM): final analysis. *J Thorac Oncol*, 2018, **13**, S339.
33. Hassan R, Thomas A, Nemunaitis JJ, et al.— Efficacy and safety of avelumab treatment in patients with advanced unresectable mesothelioma: phase 1b results from the JAVELIN solid tumor trial. *JAMA Oncol*, 2019, **5**, 351-357.
34. Calabrò L, Morra A, Giannarelli D, et al.— Tremelimumab combined with durvalumab in the treatment of recurrent malignant pleural mesothelioma (NIBIT-MESO-1): an open-label, non-randomised, phase 2 study. *Lancet Respir Med*, 2018, **6**, 451-460.
35. Disselhorst MJ, Quispel-Janssen J, Lalezari F, et al.— Ipilimumab and nivolumab in the treatment of recurrent malignant pleural mesothelioma (INITIATE): results of a prospective, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Respir Med*, 2019, **7**, 260-270.
36. Hassan R, Kindler HL, Jahan T, et al.— Phase II clinical trial of amatumaximab, a chimeric antimesothelin antibody with pemetrexed and cisplatin in advanced unresectable pleural mesothelioma. *Clin Cancer Res*, 2014, **20**, 5927-5936.
37. Bibby AC, Maskell NA.— Current treatments and trials in malignant pleural mesothelioma. *Clin Respir J*, 2018, **12**, 2161-1269.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr I. Pellegrini, Service de Pneumologie, CHU Liège, Belgique.
Email : Ivan.pellegrini@hotmail.be